

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

hus, og beskriver T-cellers rolle i Crohn's sygdom med fokus på udviklingen af en cellemedieret immunterapi.

Grundlaget for projektet er et særligt dyrkningssystem, der muliggør in vitro-opformering af T-celler fra tarmslimhinden med udgangspunkt i hele tarmbiopsier.

Det har været projektets hovedsigte at studere den klonale selektion, der indtræder under langtidscyklisk dyrkning (mere end 12 uger) af tarmderiverede T-celler. Hos patienter med Crohn's sygdom har vi fundet en signifikant overrepræsentation af T-cellepopulationer, der udtrykker T-celleceptor V $\beta$ 5.1 og 8, hvilket kunne repræsentere sygdomsfremkaldende *driver clones*.

Et andet mål har været opformering af tarmderiverede regulatoriske T-celler, der ved tilbageførsel potentielt vil kunne genetablere den immunologiske balance lokalt i tarmslimhinden. Vi har vist, at CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>GITR<sup>+</sup>-regulatoriske T-celler kan opformerer fra tarmbiopsier in vitro. Disse celler er i stand til at hæmme andre T-cellers cytokinproduktion og proliferation.

Endvidere har vi undersøgt om in vitro-opformede tarmderiverede T-celler bevarer evnen til *homing* - dvs. at de efter infusion fortrinsvis vender tilbage til tarmen. In vitro udviser tarmderiverede T-celler en stærkere adhæsion til MAdCAM-1 (Mucosal Addressin Cellular Adhesion Molecule-1) end celler fra perifert blod. Men in vitro-adhæsion modsvarer ikke af en specifik migration til tarmen in vivo, vurderet ved Indiumscintigrafi efter infusion af dyrkede autologe T-celler i 5 raske personer. Efter en forsinket passage gennem lungegebetet migrerer de dyrkede T-celler til leveren, knoglemarven og milten.

---

Forf.s adresse: Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C. E-mail: jekel@akh.aaa.dk  
Forsvaret finder sted fredag den 30. april 2004, kl. 14.00, Patologisk Auditorium, Bygning 18, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44.  
Bedømmere: Thomas Ledet, cand.scient. Lars P. Ryder og research scientist Jens Brimnes.  
Vejledere: Jens F. Dahlerup, Jørgen Agnholt og Lars Fugger.

---

### 1. reservelæge Christina E. Kruse:

## Immunologic and immunogenetic determinants of recurrent miscarriage

Ph.d.-afhandlingen er baseret på arbejde udført på Gynækologisk/Obstetrisk Afdeling og Klinisk Immunologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, og Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Århus Universitet. Afhandlingen omfatter tre originalartikler.

Formålet var at undersøge forskellige immunologiske faktorer, som i tidligere studier er vist associerede med idiopatisk abortus habitualis (AH).

Første delstudie viste en signifikant øget hyppighed af lavt serum niveau af mannan-bindende lectin (MBL) hos kvinder med AH sammenlignet med en rask kontrolgruppe. Blandt AH-patienter med lavt s-MBL fandtes en signifikant øget

abortfrekvens i næste graviditet, sammenlignet med patienter med normalt s-MBL.

Andet delstudie var et case-control-studie af fordelingen af HLA-DR- og -DQ-alleler blandt AH-patienter og raske kontrolpersoner. Studiet viste en signifikant øget hyppighed af allelet HLA-DRB1\*03 hos AH-patienter.

Tredje delstudie omfattede serielle undersøgelser af cytokinproduktion fra perifere lymfocytter fra gravide AH-patienter gennem første trimester, samt en enkelt måling fra normale gravide kontroller. De serielle målinger var reproducerbare gennem første trimester hos AH-patienter, og studiet kunne ikke bekræfte en forskel i cytokinprofiler mellem patienter og kontroller.

Som konklusion må AH betragtes som en multifaktoriel tilstand, hvor faktorerne lavt serum-MBL og HLA-DRB1\*03-allelet bidrager til risikoen for at opleve gentagne aborter. Flere studier er nødvendige for at identificere yderligere risikofaktorer, som kan anvendes i rådgivning og behandling af AH-patienter.

---

Forf.s adresse: Rolighedvej 6, DK-9400 Nørresundby.

E-mail: ckruse@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 22. april 2004.

Bedømmere: Niels Grunnet, Peter Garred og Helle Meinertz Jensen.

Vejledere: Cand.scient. Jens Chr. Jensenius og Ole B. Christiansen.

---

### Overlæge Jens Fromholt Larsen:

## Pathophysiological and clinical aspects of carbonic dioxide pneumoperitoneum

Ph.d.-afhandlingen er baseret på fem artikler. Dataindsamlingen er udført på Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling A, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital.

Forudsætningen for at udføre kikkertkirurgi i bughulen er etablering af en arbejdskavitet. Traditionelt anvendes kuldioxid (CO<sub>2</sub>), som er ufarligt, hurtigt opløseligt, ikkebrændbart og billigt, ligesom det normalt ikke danner luftbobler ved optagelse i blodbanen. Overtryks CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum har imidlertid nogle virkninger, som i kombination med de til tider ekstreme lejeændringer kan have en række uheldige konsekvenser for forskellige organsystemer. Baseret på et randomiseret design sammenlignes konventionel med gasløs laparoskopisk mhp. at analysere virkningen af CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum på:

- klinisk forløb, postoperative smerter og rekonvalescens
- koagulations- og fibrinolysemærker
- kirurgisk stress respons
- perifer kredsløb og perioperativ hjertefunktion
- perioperativ lungefunktion og blodgasser

Undersøgelserne viser, at CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum